## **救急・集中治療** アドバンス

# 重症患者における 急性肝不全・急性腎傷害・ 代謝異常

専門編集●森松博史 岡山大学

編集委員●藤野裕士 大阪大学

松田直之 名古屋大学

森松博史 岡山大学

人の生命の維持にもっとも大きくかかわるのは呼吸と循環である。学生や若手医師の教育では、急性期重症患者管理のきもは呼吸循環管理であると教える。しかしながら急性期医療で遭遇する病態は呼吸循環障害だけではない。ご存知の通り、生命予後にかかわる臓器機能としては中枢神経・呼吸・循環・肝機能・腎機能・血液凝固の6つが挙げられている。われわれ急性期医療にかかわる医師は、常にこの6つの臓器機能を意識し全身管理を行っていく必要がある。

肝臓は生体において解毒とグリコーゲンの貯蓄・タンパク合成という代謝に関する大きな役割を果たしている. ひとたび肝機能不全に陥れば、解毒作用の破綻からアンモニアなどの有毒物質の体内貯留をおこし、意識障害ひいては脳浮腫に至ることもある. またタンパク合成能の低下は凝固因子の低下を引き起こし、出血性合併症を引き起こす. 腎臓は水分と老廃物の排泄をおもに行う. ひとたび腎機能不全に陥れば体内水分の貯留をおこし、ひいては溢水、肺水腫を引き起こす. また老廃物の体内蓄積は、尿毒症となり意識障害のみならず電解質・酸塩基平衡異常を引き起こす. このように代謝異常は肝臓・腎臓の機能障害によって容易に引き起こされ、その臓器関連性も高い. われわれ急性期医療にかかわるものは肝臓・腎臓・代謝に対する適切な理解が必要不可欠である.

シリーズ3冊目となる本書では、重症患者における急性肝不全・急性腎傷害・代謝異常に関する解説を行っている。急性肝不全は集中治療室においては比較的まれな病態ではあるが、近年では肝移植を行える施設も増加し、その治療戦略は以前とは違ってきている。非代償性肝不全は治らない疾患の一つであり、以前は集中治療の適応でさえないとされていたが、肝移植が一般的となった今日では良い移植の適応となる。しかしながらその評価、内科的治療が大切な領域であることに変わりはない。急性腎傷害も昔は急性腎不全と呼ばれ、その定義もこの20年で大きく変化した。急性血液浄化を中心とした腎代替療法も依然として治療の主役ではあるが、その使用法・考え方も大きく変わってきている。代謝異常としての糖尿病・血糖管理、電解質・酸塩基平衡異常も時代の流れとともに考え方、治療法、ターゲットなどが大きく変わってきている。

今回は、より選られた執筆陣による、より最新の情報が記載されていると自負している。 重症患者管理には欠かせない、肝・腎・代謝に関する最新情報をこの一冊からぜひ読み取って欲しい。本書が皆さんの日常患者管理に貢献することを心より願っている。

2018年1月

森松博史

## **Contents**

## [急性肝不全]

1音	急性肝不全の犯	<b></b>
	ボエリンドエリノ	건지

1-1	<b>劇症肝炎</b>	2
	1 劇症肝炎の定義, 診断基準 3/2 劇症肝炎の成因 5/3 劇症肝炎発症のメカニズム 6/4 劇症肝炎の臨床像 7/5 劇症肝炎の管理 7 Topics HBV再活性化による劇症肝炎 5	
1-2	<b>ウイルス性肝炎</b> 田村純人	12
	<ul> <li>1 ウイルス性肝炎の疫学 12 / 2 ウイルス性肝炎の診断 13 / 3 ウイルス性肝炎の臨床症状 14 / 4 臨床検査 15 / 5 鑑別診断 15 / 6 治療 15 / 7 肝炎ウイルス感染による肝炎 16 / 8 肝炎ウイルス以外のウイルス感染による肝機能障害 20 Column B型肝炎の位置づけ 13 Column 急性ウイルス性肝炎に対する肝移植 16 Column グローバル化時代のリスク 22</li> </ul>	
1-3	<b>薬物性肝障害</b>	24
	1 薬物性肝障害の起因薬物 24/2 薬物性肝障害の発症機序 25/3 薬物性肝障害の診断 25/4 薬物性肝障害の病理所見 26/5 薬物性肝障害の治療 29	
1-4	<b>術後肝不全</b>	31
	<ol> <li>1 術後肝不全の病態 31 / 2 術後肝不全の定義 33 / 3 術後肝不全を予防する対策 34 /</li> <li>4 術後肝不全に対する治療 39</li> <li>Advice HH15, LHL15 41</li> </ol>	
1-5	<b>肝機能評価</b>	43
	1 肝機能に関連する血液検査 43/2 肝機能評価に用いられる画像検査 44/3 肝予備能評価法 45/4 慢性・急性肝不全別の肝機能評価 46/5 今後の課題 48 Column レシピエントの新適応基準 48	

2章 急性肝不全の治療	
<b>2-1 急性肝不全に対する薬物療法</b> 松﨑 孝, 森松博史	52
1 急性肝不全の分類 52 / 2 急性肝不全の診断と治療 54 / 3 急性肝不全における臓器別の臨床症状と対処法 55 / 4 劇症肝炎の薬物療法:病態からのアプローチ 57 / 5 急性肝	
不全の薬物療法: 臓器障害の観点から 58 <b>Topics 脳症に対する新たな治療戦略</b> 60	
<b>2-2 急性肝不全に対する人工肝補助療法 (ALS)</b>	63
1 ALSの目的 63 / 2 on-line HDF, high flow CHDFの役割 64 / 3 血漿交換 (PE) の役割 64 / 4 急性肝不全に対するALSの実際 64 / 5 ALSの限界と今後の展望 66	
<b>2-3 急性肝不全に対する肝移植</b> 篠田昌宏, 黒田達夫, 北川雄光	68
1 急性肝不全に対する肝移植 68 / 2 肝移植の実際:症例提示 72 / 3 急性肝不全に対する ABO 血液型不適合成人生体肝移植 75 / 4 今後の課題 77 Column 緊急成人血液型不適合移植 76 Column 韓国の脳死肝移植 76	
[急性腎傷害]	

## 3章 急性腎傷害の定義・診断

3-1	<b>急性腎傷害 (AKI) の定義</b>	80
	11 歴史的背景: RIFLE分類, AKIN分類, KDIGO分類 80/2 sCrおよび尿量によるAKI定義の現状 86/3 今後の課題 90 Topics FACTT試験 87	
3-2	<b>AKI の病因分類</b>	93
	1 AKIの病因 93/2 腎前性AKI 93/3 腎性AKI 94/4 腎後性AKI 103	
3-3	<b>AKIのバイオマーカー</b> 森 潔	105
	<ol> <li>代表的なAKIのバイオマーカー 105/2 バイオマーカーによるAKIの早期診断 106/</li> <li>バイオマーカーによるAKIの重症度および生命予後の予測 107/4 臨床介入試験へのAKIバイオマーカーの応用 109/5 今後の課題 110</li> <li>Column 好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン (NGAL) の名前の由来 106 Advice Acute on Chronic Kidney Disease におけるAKIバイオマーカーの動き</li> </ol>	
	109	

<b>3-4 AKI診療ガイドラインのポイント</b>	14
■ 日本版 AKI 診療ガイドライン作成までの経緯 114 / 2 各章 (CQ) のポイント 116	
4章 急性腎傷害の治療	
<b>4-1 AKIに対する血液浄化法の考え方</b>	.30
1 血液浄化法の基礎知識 130 / 2 CH(D)Fによるサイトカインの除去 135 / 3 CH(D)F中の抗菌薬投与の基本的考え方 136 / 4 CH(D)F中の栄養成分の喪失と投与量の基本的考え方 139	
Column 腎代替療法 (RRT) 130 Column 過大腎クリアランス (augmented renal clearance) とは? 138 Column 抗菌薬の維持投与量の調整方法 139	
<b>4-2 AKIに対する血液浄化療法の開始と中止</b> 清水一好, 森松博史 1	42
1 現行のガイドライン 142 / 2 開始基準 143 / 3 中止基準 148	
4-3 AKIに対する血液浄化療法の浄化量 … 村田真理絵, 長谷川正宇, 河原﨑宏雄 1.	52
<ul><li>1 血液浄化療法における浄化量とは 152 / 2 浄化量とAKIの予後の関係 154 / 3 日本における浄化量 158</li><li>Column 維持血液透析におけるKt/V 153</li></ul>	
4-4 特殊な腎代替療法―小児の血液透析と腹膜透析 ·········· 小椋雅夫, 石倉健司 1	61
<ul> <li>1 小児の特殊性 161 / 2 急性血液浄化療法の適応 161 / 3 小児における血液透析 162 / 4 小児における腹膜透析 165</li> <li>Column 長期留置型カテーテルによる維持血液透析:小児の場合 163</li> <li>Advice ナファモスタットメシル酸塩の使い方 165</li> <li>Advice 特殊な腹膜透析:持続注入腹膜灌流 166</li> </ul>	
<b>4-5 AKI患者の栄養管理</b>	70
1 集中治療患者における栄養管理 170 / 2 AKI患者の栄養管理 174 / 3 集中治療患者における血糖管理 176	
<b>4-6 AKIにおける利尿薬の投与</b>	79
<ul> <li>1 尿量減少とAKI 179 / 2 AKIにおける体液過剰 180 / 3 AKIにおける利尿薬投与の是非 181 / 4 ループ利尿薬 182 / 5 ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP) 183</li> <li>Column は一プ利尿薬の至適な投与方法とは2 184</li> </ul>	

4-7	AKI に対する血管作動薬の効果 ····································	188
	<ul> <li>1 ドパミン 188 / 2 ノルアドレナリン 190 / 3 バソプレシン 191</li> <li>Column 日本では未承認の薬物について①:フェノルドパム(Fenoldopam) 192</li> <li>Column 日本では未承認の薬物について②:アンジオテンシンⅡ 194</li> </ul>	
4-8	<b>小児における AKI</b>	196
	1 小児AKIの疫学 196/2 小児AKIの診断 197/3 小児AKIの治療 200	
4-9	<b>高齢者における AKI</b>	205
	11 高齢者におけるAKIの疫学 205 / 2 加齢による腎臓の変化 206 / 3 高齢者におけるAKIの原因 208 / 4 高齢者におけるAKIの診断: AKIの臨床経過の把握 208 / 5 高齢者におけるAKIの短期予後と回復後の経過 211 / 6 高齢者AKIの治療戦略 214 / 7 治療の倫理的側面と問題 215 / 8 今後の課題 215  Column 急性尿細管壊死 208  Advice 水・電解質管理に加え積極的な栄養管理を! 214	
[代詞	財異常]	
5 ∄	電解質・代謝異常	
	- B317C 1 0B37C115	
	ナトリウム <b>異常</b>	218
		218
5-1	<b>ナトリウム異常</b>	
5-1	<b>ナトリウム異常</b>	
5-1 5-2	ナトリウム異常       行岡秀和         11 低ナトリウム血症 (hyponatremia) 218 / 2 高ナトリウム血症 (hypernatremia) 222         Advice 浸透圧性脱髄症候群 221         カリウム異常       岡元和文         11 低カリウム血症 (hypokalemia) 226 / 2 高カリウム血症 (hyperkalemia) 229         Advice 細胞外液量の計算 226         Topics 副腎偶発腫瘍 227	226
5-1 5-2	ナトリウム異常	226
5-1 5-2 5-3	ナトリウム異常	226

(AI) の一般的な原因分類 250 / **6** 重症疾患における副腎不全 252 / **7** 副腎不全の診断 254 / **8** 治療 260

Column ACTH 247

## 6章 酸塩基平衡異常

6-1	<b>重炭酸アプローチ</b>	264
	1 酸塩基平衡異常の解釈 264 ∕2 重炭酸アプローチに基づいた酸塩基平衡の評価法 265	
	Column アシデミア, アルカレミア, アシドーシス, アルカローシス 266	
	Topics 消化管における酸および塩基の動態 271	
	Topics 腎における酸塩基平衡の調節系 273	
6-2	<b>base excess アプローチ</b>	274
	1 base excessアプローチ以前の概念 274/2 base excessアプローチの実際 276	
6-3	<b>Stewart アプローチ</b>	280
	1 概念 280/2 strong ion difference (SID) 281/3 ATOT 282/4 SIDaと	
	SIDe 284 / 5 strong ion gap (SIG) 286 / 6 pHの決定因子のまとめ 287	
	Column 重炭酸ナトリウムの作用機序 281	
	Advice 実際の血液ガス分析 285	
	<b>Column</b> 代償? 新たな基準値? 288	
索引		291

## 4-1 AKIに対する血液浄化法の 考え方

### はじめに

- ●急性腎傷害 (acute kidney injury: AKI) に対する持続血液 (透析) 濾過 (continuous hemo (dia) filtration: CH (D) F) は、単に腎代替療法 (renal replacement therapy: RRT) ★1 として腎機能を代替するだけでなく、炎症性メディエータの除去、制御を介して臓器障害を予防・治療する目的で行われてきた歴史がある<sup>1)</sup>.
- ●2014年から、特殊型<sup>★2</sup>に分類される持続緩徐式血液濾過器(ヘモフィルター)を用いた持続血液濾過(CHF)は、腎機能にかかわらず、敗血症に対して使用できるようになった。
- CH(D) Fが導入されると投与した薬物や栄養素が除去されるため、その管理は複雑になる。CH(D) F施行中の炎症性メディエータの除去、抗菌薬療法、栄養療法を考える場合、血液浄化法の原理を理解することが非常に重要である。

## 1 血液浄化法の基礎知識

### a一持続緩徐式血液濾過器(ヘモフィルター)(表1)

- ヘモフィルター内には、ストロー状の半透膜(中空糸)が約1万本程度束ねられており、中空糸の外側に透析液を流し、CHDFとして使用することもできる。
- ●1本の中空糸には多数の膜孔が開いており、膜孔半径(ポアサイズともいう) により物質濾過を制御している.通常、アルブミン(分子量66,000)を透過

### Column 腎代替療法 (RRT)

腎代替療法 (RRT) とは、通常、血液透析、腹膜透析および腎移植を意味する。一般に血液透析や濾過は、多様な腎機能のうち、尿毒素除去、水分除去および体液バランスの調整など一部の腎機能を代替するにすぎず、とくに、日本の持続腎代替療法 (CRRT) では、血液浄化量が少ないため尿毒性除去についても十分代替しているとは言い難い、一方、集中治療の必要な AKI は、炎症性メディエータの過剰産生が持続することで、重要臓器の障害が連鎖的に引き起こされる中の一つとして発症することが多い、そのため、CH (D) Fの目的は、尿毒素物質の除去よりも、溢水対策やサイトカイン除去を企図することから、RRTより renal support therapyの用語が理解しやすいと筆者らは考えている。

#### ★1 腎代替療法

国内では、急性血液浄化法の手技で、血液(透析)濾過などとよばれることが多いが、海外では、腎補助を目的とした血液浄化法をRRTとよぶ、この和訳が腎代替療法である。

#### ★2 特殊型

へモフィルターの機能区分には標準型と特殊型の2区分がある.サイトカイン吸着能を有し、重症敗血症および敗血症性ショックの患者の病態改善を目的に使用できるヘモフィルターは特殊型に、それ以外は標準型に分類される.特殊型のヘモフィルターはセブザイリス®のみである.

#### ここがポイント 🚺

日本で保険収載されている 持続的血液浄化法は、 CHFであり、CHFの目的 で使用するヘモフィルター を持続緩徐式血液濾過器 (保険名称)という

#### 表 1 持続緩徐式血液濾過器一覧

対称構造膜(合成高分子)

	セフ	゚゚゚゚゙゙゙゙゙゙゚゙゙゙゙゚゙゙゙゙゙゙゚゚゙゙゙゙゙゙゚゚゙゙゙゙゙゙゙	リス®	ヘモフィール CH®							
製造販売会社	バクス	スター		東レ・メディカル							
膜素材	AN69	9ST		PMMA							
膜面積 (m²)	0.6	1.0	1.5	0.3	0.6	1.0	1.3 1.8				
内径 (µm)	240			240 200 240							
膜厚 (μm)	50			30							
滅菌方法	EOG	滅菌		ガンマ線							
充塡液	ドライ	ſ		ウエット							

#### 対称構造膜(セルロース系)

UTフ	ィルタ	r − (U	Tフィノ	レター:	S®)						
ニプロ											
СТА	СТА										
0.1	0.1 0.3 0.5 0.7 1.1 1.5 2.1										
200	200										
15	15										
ガン	マ線										
ドライ	1										

#### 非対称構造膜(合成高分子)

	ヘモフィール <sup>®</sup> SHG			エクセルフロー®/ レナサポート®PS			フロースター <sup>®</sup> / レナキュート <sup>®</sup>			シュアフィルター®							
製造販売会社	東レ・メディカル			旭化成メディカル/ 川澄化学工業			ジェイ・エム・エス/ 川澄化学工業			ニプロ							
膜素材	PS	PS		PS PS		PS			PES			PES					
膜面積 (m²)	8.0	1.0	1.3	0.3	0.3 0.7 1.0		1.3	0.4	8.0	1.1	1.5	0.3	0.9	1.1	1.5	2.1	2.5
内径 (µm)	200			220			200			200							
膜厚 (μm)	40			20-75			30			40							
滅菌方法	ガンマ線			ガンマ線			EOG滅菌			ガンマ線							
充塡液	ウエ	ット		ウエ	ット			ドライ			ドライ						

ヘモフィルターは中空糸の膜素材から合成高分子系とセルロース系に分類される。また、バルク層の構造から対称構造膜と非対称構造膜に分類され、AN69ST膜とPMMA膜がサイトカインなどのタンパク吸着特性が高いといわれている。中空糸の特性により滅菌法や充塡液の有無が異なる。

PS:ポリスルホン, PES:ポリエーテルスルホン, CTA:セルローストリアセテート, AN69ST:アクリロニトリルとメタリルスルホン酸ナトリウムとの共重合ポリマー, PMMA:ポリメチルメタクリレート, EOG滅菌:エチレンオキサイドガス滅菌.

させない.

- 非対称構造膜は、中空糸膜表面1 μmの薄い緻密層(スキン層ともいう)で物質分離を行う. 拡散性能、透水性能が高いポリスルホン(polysulfone: PS)
   膜、ポリエーテルスルホン(polyethersulfone: PES)膜が該当する.
- ●一方、対称構造膜は、緻密層が厚く、サイトカインなどの低分子量タンパクの吸着が認められる(図1). アクリロニトリル系 (AN69ST) 膜とポリメチルメタクリレート (polymethylmethacrylate: PMMA) 膜が該当する. これらの膜を用いたヘモフィルターは、サイトカイン吸着ヘモフィルター (cyto-kine-adsorbing hemofilter: CAH)  $^{\star 3}$  とよばれることがある  $^{1)}$ .
- ・これらの合成膜に加え、セルロース膜であるセルローストリアセテート (cellulose triacetate: CTA) 膜は、膜厚が $15~\mu$ mと薄いため透水性が高く、抗血栓性が比較的よい膜とされている.
- ●持続緩徐式血液濾過器は特定保険医療材料として、標準型と特殊型に分類されている。特殊型には、セプザイリス®(AN69ST膜へモフィルター)のみが CHDFとよぶことがある。

#### ここがポイント 🚺

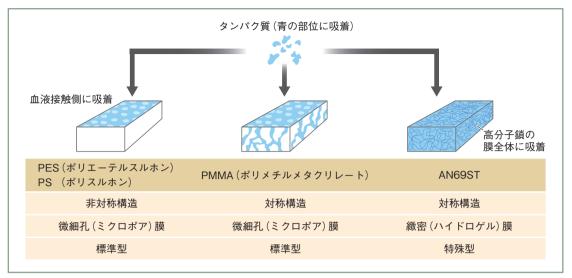
PMMA 膜は CAHとよばれるが、機能区分は標準型である.

#### ►AN69ST:

acrylonitrile (アクリロニト リル) と sodium methallylsulfonate (メタリルスルホ ン酸ナトリウム) との共重 合ポリマー

#### ★3 サイトカイン吸着へ モフィルター

ヘモフィルターの中でサイト カイン吸着特性に優れたヘ モフィルターは、CAH (cytokine-adsorbing hemofilter) とよばれ、CAHを用 いて行うCH (D) FをCAH-CHDFとよぶことがある.



#### 図1 血液濾過膜の構造とタンパク(サイトカイン)吸着部位

合成高分子系膜の中空糸の多くは微細孔膜であり、細孔を有するが、AN69ST膜のみがハイドロゲル膜に分類される。サイトカインなどのタンパクは、非対称構造膜の場合は膜表面での吸着に限局されるが、対称構造膜で細孔を有するPMMA膜の場合は、表面および細孔内に捕獲される。一方、ハイドロゲル構造のAN69ST膜の場合は、細孔がないため膜全体を吸着に利用できる。AN69ST:アクリロニトリルとメタリルスルホン酸ナトリウムとの共重合ポリマー。

該当し、AKIのみならず、重症敗血症<sup>★4</sup>および敗血症性ショックが保険適用である。

●一方、標準型は、その他のヘモフィルターが該当し、AKIを適応としている。なお、2017年より、従来から添付文書で使用されていた「急性腎不全」の用語は、「急性腎障害」へと変更されることとなった。

### b-- 血液浄化法の原理(拡散・濾過・吸着)

#### ■ 拡散 (diffusion)

- 血液透析で用いられる原理である。半透膜の内外に物質の濃度差がある場合に、膜孔サイズより小さい物質は、水の移動を伴うことなく、濃度の高いほうから低いほうへと移動する。
- ●膜を介しての濃度差が大きいほど、移動する量は多い、また、物質の分子量が小さいほど拡散速度は速い、よって、小分子物質の除去には透析の原理が適している。
- 日本のCH(D)Fの条件は、透析液流量は10 mL/分程度であり、血液流量に 比して透析液流量が十分に遅いため、小分子物質の濃度は、透析液出口付近 と血漿中は等しくなる。その結果、血液浄化量<sup>★5</sup>が同じなら、小分子物質 の除去は、CHF=CHDF=CHDとなる(図2)。

#### ■ 濾過 (filtration)

●半透膜で隔てられた溶液の一方に圧をかけると、膜孔より小さい物質が水と ともに膜孔を通過し、反対側へ移動する、膜孔を通過できる大きさの物質で 除去はCHF=CHDである

#### ここが ポイント 🕕

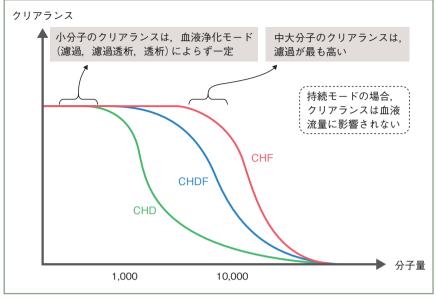
特殊型に用いるセプザイリス®は、AKIのみならず、重症敗血症、敗血症性ショックに保険適用がある

#### ★4 重症敗血症

敗血症(sepsis) の定義は, 2016年2月22日, 第45 回米国集中治療医学会 (SCCM) において, Sepsis-3が発表され, 2011年以来 15年ぶりに大幅に改定され, 同内容がJAMA誌に掲載された. 重症敗血症 (severe sepsis) の用語は, 今回の改定で使用しないことになったが, 旧定義では, 臓器障害を伴う敗血症(感染を原因とする全身炎症反応症候群)を意味する.

#### ここが ポイント 🕕

慢性透析では透析液流量が早いため小分子の除去は濾過よりも拡散が優れる. CH(D)Fでは、血液浄化量が同じ場合、小分子物質の除去はCHF=CHDである



#### 図 2 透析と濾過による物質除去クリアランス (CH(D)Fの場合)

吸着特性のないヘモフィルターを用いて同じ血液浄化量でCH(D)Fを施行した場合,小分子の物質は,拡散の原理でも濾過の原理でもクリアランス(CL)はほぼ同じである.一方,中大分子の物質は,拡散では分子量の増大に伴ってCLが低くなるのに対し,濾過では膜孔より小さければ小分子物質と同じCLをもつ.したがって,血液浄化量が同じ場合,CHFは,小分子から大分子の物質を最も幅広く除去できる様式である.

CHF:持続血液濾過, CHD:持続血液透析, CHDF:持続血液透析濾過.

あれば、分子量の大小によらず除去効率は一定である.

- ●そのため、拡散の原理では除去しにくい中大分子量物質の除去に適している。血液浄化量が同じなら、中大分子量、低分子量タンパクの除去は、CHF>CHDF>CHDとなる(図2)。
- したがって、CHFは、小分子から大分子の物質を最も幅広く除去できる様式である.

#### 吸着 (adsorption)

•吸着素材の膜に、物理、化学的相互作用により、血液中の物質が引きつけられる現象である。素材の吸着特性により除去される物質が決まる。そのため、分子量にかかわらず物質の除去が可能である。PMMA膜やAN69ST膜は、サイトカインなどの低分子量タンパクの吸着能に優れている<sup>2)</sup>.

## C 一血液浄化法のクリアランス (CL) の考え方<sup>3</sup>

- ●血液浄化法に用いるヘモフィルターの物質除去能を表す指標として用いられる のがCLである。ヘモフィルターに流入する血液流量のうちどれだけが完全に除 去(濃度が0 mg/mLであること)されたかに相当する血流速度(mL/分)で表す。
- 血液浄化法のCLの考え方を示す(図3a).物質Aの浄化器の入り口濃度が15 mg/mL,血液流量90 mL/分,出口濃度10 mg/mLの場合,出口側の血流は、濃度不変(15 mg/mL)の血流60 mL/分と濃度ゼロの血流30 mL/分の

#### ★5 血液浄化量

血液浄化量(dose)とは. 透析液流量と濾過液流量の 和を意味する. 廃液流量も 同義である. 2000年に Lancet誌 にRoncoらは、 AKI患者を対象にCHFによ る血液浄化量が多いほど有 意に生存率が高いことを示 した、とくに、敗血症合併 AKIに対して45 mL/kg/時 の生存率が高かったため. 45 mL/kg/ 時の濾過液流 量はsepsis doseとよばれ た. この研究を契機に高流 量血液濾過が敗血症などの 高サイトカイン血症を合併 したAKIに有効と考えられ 始めた.

#### ここが ポイント

血液浄化量が同じ場合,小 分子から大分子の物質を最 も幅広く除去できる様式は CHFである

#### ここが ポイント 🕕

PMMA 膜 と AN69ST 膜 は サイトカイン吸着特性を有 する

## 6-3 Stewartアプローチ

## 1 概念

## a-生理学的アプローチと生理化学的アプローチ

- 重炭酸アプローチは、Henderson-Hasselbalchの式に基づき重炭酸イオン濃度  $[HCO_3^-]$  と二酸化炭素分圧  $(PCO_2)$  を中心に pH を解釈するもので、「生理学的 (physiologic) アプローチ」ともよばれる。
- Henderson-Hasselbalchの式を用いた方法は簡便で理解しやすい一方で、  $[HCO_3^-]$  と  $PCO_2$ がまるで独立した因子であるかのような印象を与えてしまうことや、代謝性変化のより詳細な解釈が難しいことが難点である. base excess (塩基過剰)を用いた方法も、後者の問題点を解決できてはいない.
- •一方でStewartが提唱したアプローチ法は、酸塩基を水溶液中での水素イオン  $(H^+)$  の動態に関与する因子から考える方法である  $^{1)}$ . その解釈方法は化学的であるため、「生理化学的 (physiochemical) アプローチ」ともよばれる.
- この方法によると、①血中二酸化炭素分圧  $(PCO_2)$ 、②強陽イオンと強陰イオンの濃度差である strong ion difference (SID)、③アルブミンやリンに代表される不揮発性緩衝物質  $(A_{TOT})$  の三者によって水素イオン濃度、すなわち pHが決定されることになる (**図1**). まずはその基本的な概念について説明する.

## b-Stewart アプローチの基本的概念

• pHはpH=log<sub>10</sub>{ $1/[H^+]$ }と定義され、pHの変化は水素イオンの動態と同義である。Stewartはここに注目し、水素イオンの動態に与える因子の中で、他の因子に影響を受けないものを「独立因子」、他の因子と相互に影響し合うものを「非独立因子」に分類した。Stewart法において核となる考え方は、

呼吸性
①PCO2
pH
代謝性
②SID

#### 図1 Stewart 法 における水 素イオン濃度に関与す る3つの独立因子

3つの因子によってpHが決定する. PCO<sub>2</sub>:二酸化炭素分圧, A<sub>TOT</sub>: 不揮発性緩衝物質, SID:strong ion difference. ►A<sub>TOT</sub>:
total weak acid

#### ここが ポイント 🕕

強陽イオンと強陰イオンの 濃度差を strong ion difference (SID) とよぶ

#### ここが ポイント 🕕

PCO<sub>2</sub>, SID, A<sub>TOT</sub>が独立 因子である

アドバイス

他からの影響を受けずに水素イオン濃度を決定する因子(独立因子)がpHを決定

#### Column 重炭酸ナトリウムの作用機序

代謝性アシドーシスに対してしばしば投与される重炭酸ナトリウム(メイロン®)について考えてみよう.歴史的には,重炭酸ナトリウムに含まれる $HCO_3$  を投与することにより血漿中の $HCO_3$  が増加し,血漿中をアルカリ化すると説明されてきた.しかし,Stewart法によると $HCO_3$  の投与自体に直接的な役割はない.なぜなら, $HCO_3$  は水と二酸化炭素から発生することができる非独立因子だからである.重要なことは,重炭酸ナトリウムが強陰イオンを含んでいないことであり,そのSIDは単純にナトリウム濃度である.Na $HCO_3$ の [SID] は833 mEq/Lであり,細胞外液の [SID] が40 mEq/Lであることと比べると約20 倍もある.すなわち,生理化学的に考えると,重炭酸ナトリウムの投与によって細胞外SIDが増加し,アルカリ化作用を発揮するのである.また,投与容量そのものと,高張液であることによる細胞内からの容量シフトによって,[ $A_{TOT}$ ] が希釈されることも影響するだろう.ちなみに,塩化ナトリウムも同様の変化を引き起こすが,1 MのNaOH溶液のpHが強アルカリ (pH = 14) であることから,溶血・内皮障害・溢出・組織壊死を引き起こすため.臨床で用いることはできない.

以下の4点である.

● 水素イオンは、以下の化学式のように水が解離し生み出されるイオンである。  $H_{*}O \rightleftarrows H^{+} + OH^{-}$ 

体内では水は(水素イオンと比べ) ほぼ無限にあるため、水素イオン濃度 は水の解離に依存する.

- ●生理学的pHの範囲内において、溶液中で完全に解離するイオンを「強イオン」、部分的に解離するイオンを「弱イオン」とよび、弱イオンの解離は解離定数に依存する。
- ●体内では電気的に常に中性であることから、プラスに電荷したイオンの総和とマイナスに電荷したイオンの総和は常に等しい。
- 水溶液中でイオンに解離しない「非電解質」は、浸透圧(の変化による [H<sub>2</sub>O]の変化)やそれぞれの解離定数に影響しない限り、酸塩基平衡には 影響しない。
- 以上の生理化学的必要条件をすべて満たす場合、水素イオンの動態は上述の 3つの独立因子によって決定されるという。この概念では、 $HCO_3$  など他の すべての非独立因子は独立因子によって変化し、水素イオン濃度 (EpH) に 直接関与しないことになる。 ① $PCO_2$ による呼吸性アシドーシス・アルカローシスについての解釈は他のアプローチ法と同様であるため本項では割愛し、②③によるいわゆる「代謝性」変化を中心に、それぞれの独立因子がな ぜ水素イオン濃度に影響するかを解説する。

## 2 strong ion difference (SID)

●強イオンとは、溶液中で完全に解離するイオンのことである。たとえば、塩 解離する

ここが ポイント 🕕

体内では血液中の陽イオン の総和と陰イオンの総和は 等しい

アドバイス り 強イオンは溶液中で完全に 解離する

化ナトリウム (NaCl) という物質は、溶液中では必ず  $Na^+$ と  $Cl^-$ に解離しており、NaClとしては存在しない.一方で、溶液中で部分的に解離するイオンは弱イオンとよばれるが、Stewart法においては、生理学的 pHの範囲内において溶液中で完全に解離するイオンはすべて強イオンとしている.たとえば、乳酸 (lactic acid) は生理的 pHの範囲内では常にイオンとして存在するため、強イオンに含まれる.

- ではなぜ強イオンが水素イオンに独立して作用するのだろうか。わかりやすくするため、水溶液中に強陽イオンX<sup>+</sup>と強陰イオンY<sup>-</sup>のみ存在すると仮定する。
  - ●水の解離は以下のような平衡状態にある.

$$H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^-$$

この平衡状態を表す式は.

$$[H^+] \times [OH^-] = K_w \times [H_2O]$$

K<sub>w</sub>は水の解離定数を表し、37℃で4.3×10<sup>-16</sup>Eq/Lである.

• 体内の $[H^+]$ や $[OH^-]$ が $10^{-6}$ Eq/L以下であり、 $[H_2O]$ が55Eq/L以上であることを考えると、この解離は水の濃度にほとんど影響を及ぼさないため、体内では

$$[H^+] \times [OH^-] = K'_w \cdots (1)$$

と考えることができる.

電気的中性であるためには,

$$[X^{+}] - [Y^{-}] + [H^{+}] - [OH^{-}] = 0 \cdots (2)$$

- この2つの式 (①、②) より、水素イオン濃度は、  $[H^+] = \sqrt{K'_w + ([X^+] [Y^-])^2/4} ([X^+] [Y^-])/2$  と表すことができる.
- この式の意味するところは、 $[X^+]$ と $[Y^-]$ の差、すなわち強陽イオンと強陰イオンの差 (SID) が水素イオン濃度、そしてpHを決定するということである (図  $\mathbf{2}$ ).
- 生体内ではその恒常機能により、健康な人で [SID] =  $40 \sim 44 \text{ mEq/L}$ 程度 にコントロールされている  $^{2.3}$ .

## $3 A_{TOT}$

- ●血漿中のイオンは、緩衝作用をもたないイオンである強イオンと緩衝作用をもつイオンに分けることができる。後者は、揮発性のイオン(重炭酸イオン)と不揮発性のイオンから成るが、この不揮発性のイオンは弱イオンに由来する。ここでは、生体内の重要な弱イオンである弱酸を例として論ずる。
- •弱酸(HA)は、以下のような反応式のもと、平衡状態にある。

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

$$[H^+] \times [A^-] = K_A \times [HA]$$

ullet  $K_A$ とは、この反応における解離定数である.また、Aを含む物質 ([HA] と [ $A^-$ ]) の総量を  $[A_{TOT}]$  と定義する.弱酸はどのように酸塩基平衡に関与す

#### ここが ポイント 🕕

強イオンと水のみ存在する 場合、水の解離平衡と電気 的中性が同時に満たすべき 生理化学的条件である

#### ここが ポイント 🕕

体内にある物質は化学的に 平衡状態にある

#### アドバイス 🕕

SIDにより [H<sup>+</sup>] が変化し SIDが大きいとアルカロー シス, 小さいとアシドーシ スになる

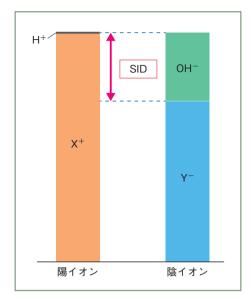


図2 強イオンと水のみ存在した場合 の Gamblegram

るのであろうか、

水の解離: 「H<sup>+</sup>]×「OH<sup>−</sup>] = K′

弱酸の解離: [H<sup>+</sup>] × [A<sup>-</sup>] = K<sub>△</sub>× [HA]

● A の質量保存: [HA] + [A<sup>-</sup>] = [A<sub>TOT</sub>]

●電気的中性: [SID] + [H<sup>+</sup>] - [A<sup>-</sup>] - [OH<sup>-</sup>] = 0

• これは強イオンと比べかなり複雑であるが、4つの未知数( $[H^{+}]$ , $[OH^{-}]$ ,  $[A^{-1}]$ . [HA]) に対し4つの式があるので、数学的にはこの4つの数は計算で きるはずである. コンピュータの力を借りて計算すると,

 $[SID] > [A_{TOT}] \cap \xi$   $\xi$ ,  $[H^+] = K'_{w}/([SID] - [A_{TOT}])$  $0 < [SID] < [A_{TOT}]$  のとき、 $[H^+] = K_A \times \{[A_{TOT}] / [SID] - 1\}$ となる4).

- この式は溶液中に単一の弱酸のみが含まれる場合にのみ成立するものである が、少なくとも [A<sub>TOT</sub>] によって水素イオン濃度が変化することがわかる.
- ●弱塩基も同様に [H<sup>+</sup>] に関与し、それぞれのイオンは不揮発性緩衝物質とし て働くが、血漿中で重要な不揮発性緩衝物質は主に弱酸であるアルブミンと リンである. すなわち、 $[A_{TOT}]$ はアルブミンとリンの合計であり、 $[A^{-}]$ は アルブミンとリンの総電荷であると考えることができる.
- Figge らは、アルブミンとリンの酸塩基平衡に対する影響を定量化し、以下 の式を導き出した<sup>5,6)</sup>.

$$[A_{TOT}] = 2.7 \times [Alb, g/dL] + 0.6 \times [Pi, mg/dL]$$
  
 $[A^{-}] = [Alb^{-}] + [Pi^{-}]$ 

- $**[Alb^-](アルブミンの電荷) = [Alb, g/L] \times [(0.123 \times pH) 0.631]$
- ※ [Pi-](リンの電荷) = [Pi, mmol/L] × [(0.309×pH) 0.469]
- $[Pi, mg/dL \times 0.3229] = [Pi, mmol/L]$

#### ここがポイント

水の解離、弱酸の解離、物 質Aの質量保存. 電気的中 性が満たすべき生理化学的 条件

#### ここがポイント 🕕



血漿中で重要な不揮発性緩 衝物質(A<sub>TOT</sub>)は弱酸であ るアルブミンとリンである